

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-017490

(43)Date of publication of application : 20.01.1998

(51)Int.Cl.

A61K 38/00
A61K 7/16
A61K 9/06
A61K 31/725

(21)Application number : 08-191640

(71)Applicant : ZERIA PHARMACEUT CO LTD
HAMARI YAKUHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 03.07.1996

(72)Inventor : HIRANO KIMITERU
KATAYAMA SHIRO

(54) STOMATITIS TREATING AND PREVENTING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine capable of markedly treating and preventing stomatitis especially caused by a cancer chemotherapy and/or radiation therapy by using zinc salt of L-carnosine used as a gastric ulcer treating agent, etc., as an active ingredient.

SOLUTION: This stomatitis treating and preventing agent contains zinc salt of L-carnosine, or the zinc salt of L-carnosine with sodium alginate as active ingredients. The zinc salt of L-carnosine is a salt consisting of the L-carnosine consisting of β -alanine and L-histidine, with zinc. The sodium alginate is a polysaccharide constituting a cell membrane of brown algae. The medicine is preferably used as a gargling preparation or an ointment used in an oral cavity. Thus, an objective medicine having a low toxicity and a high safety, can be obtained.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

09.06.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-17490

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月20日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00	ACK		A 6 1 K 37/02	ACK
7/16			7/16	
9/06			9/06	V
31/725			31/725	

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-191640

(22) 出願日 平成8年(1996) 7月3日

(71) 出願人 000108339
ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10番11号

(71) 出願人 000236573
浜理薬品工業株式会社
大阪府大阪市東淀川区柴島1丁目4番29号

(72) 発明者 平野 公晟
東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学附属病院内

(72) 発明者 片山 志郎
東京都文京区千駄木1-1-5 日本医科大学附属病院内

(54) 【発明の名称】 口内炎治療・予防剤

(57) 【要約】

【課題】口内炎の発症原因は、重症疾患、栄養失調、単純疱疹ウイルス感染などのほか、癌化学療法、放射線治療などによっても発症することが知られており、重篤な口内炎を十分かつ短期間に治療できる薬剤が望まれている。

【解決手段】L-カルノシン亜鉛塩、及びL-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムの併用投与が口内炎の治療・予防に有効であった。特に、癌化学療法及び／又は放射線治療に起因する重篤な口内炎に対して顕著に効果を示した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 L-カルノシン亜鉛塩を有効成分とする口内炎治療・予防剤。

【請求項2】 L-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムとを有効成分とする口内炎治療・予防剤。

【請求項3】 口内炎が癌化学療法又は放射線治療の一方又は両方に起因することを特徴とする請求項1又は2に記載の口内炎治療・予防剤。

【請求項4】 含嗽用製剤又は口腔内軟膏剤である請求項1又は2に記載の口内炎治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、L-カルノシン亜鉛塩、又はL-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムを有効成分とする口内炎治療・予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 口内炎は口腔内粘膜の炎症に基づくものであり、口腔内粘膜、口角、口唇に発症するびらん、紅斑、潰瘍等の症状を言う。口内炎が重篤になると疼痛、出血を伴い、食物の摂取が困難になるなど患者にとって深刻な問題となっている。

【0003】 口内炎の発症原因としては、重症疾患、栄養失調、単純疱疹ウイルス感染などがよく知られているが発症のメカニズムは未だ知られていない。近年、癌化学療法、放射線治療の副作用として重篤な口内炎を誘発することが知られており、抗癌剤投与時におけるdose limiting factorの一つとなっており、放射線治療においては治療の休止や治療計画の変更が余儀なくされる場合が多い。

【0004】 従来、口内炎の治療には、口内清浄、各種ビタミン剤の投与などが用いられてきたが、特に癌化学療法、放射線治療に伴う口内炎の治療にアロプリノールやアルギン酸ナトリウムの含嗽水投与が行われている

〔薬剤学、第55巻、第1号、第28頁、1995年、病院薬学、第18巻、第5号、第510頁、1992年、看護技術、第37巻、第15号、第44頁、1991年、ジャーナル オブジャパン ソサイエティ フォー カンサー セラピー (The Journal of Japan Society for Cancer Therapy)、第25巻、第6号、第1129頁、1990年、癌と化学療法、第16巻、第10号、第3449頁、1989年、日本医放会誌、第49巻、第8号、第1047頁、1989年〕。

【0005】 L-カルノシン亜鉛塩は、β-アラニンとL-ヒスチジンから成るL-カルノシンと、亜鉛とからなる塩であり、L-カルノシン亜鉛錯体と称されることもあり、不定形及び結晶性の2つのタイプが存在することが知られており（特公平3-5367号、特公平7-116160号）、結晶性L-カルノシン亜鉛錯体（国際的一般的名称「ボラブレジンク」）は胃潰瘍治療剤として市販されており臨床の場で汎用されている。

【0006】 L-カルノシン亜鉛塩の薬理作用としては、抗消化性潰瘍作用（特公平3-5367号、特公平7-116160号）のほか、肝障害予防・治療作用（特公平4-62299号）、脾炎治療作用（特開平3-17022号）、骨形成促進作用（特開平3-120257号）、炎症性腸疾患予防・治療作用（特開平4-69338号）などが知られているが、口内炎治療・予防効果については知られていない。

10 【0007】 アルギン酸ナトリウムは褐藻類の細胞膜を構成するポリサッカライドであり、粘膜保護・止血剤として種々の製剤形態で市販され、汎用されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 従来の口内炎の治療方法では症状の改善効果が弱く、重篤な口内炎に対しては効果が不十分であったり、症状が改善するまで長時間を要するなどの問題も多く十分な治療方法はないと言える。従って、治療効果に優れ、かつ短期間で治療が達成できる薬剤が望まれている。

【0009】

20 【課題を解決するための手段】 本発明者らは、L-カルノシン亜鉛塩、及びL-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムとの混合体が口内炎の治療・予防に有効であり、特に癌化学療法及び／又は放射線治療の副作用に起因する口内炎を顕著に治療・予防することができることを見出し本発明を完成した。即ち、本発明は、L-カルノシン亜鉛塩、及びL-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムとを有効成分とする口内炎の治療・予防剤を提供する。

【0010】 結晶性のL-カルノシン亜鉛塩は特公平7-116160号公報に、不定形のL-カルノシン亜鉛塩は特公平3-5367号公報に記載されている方法により製造することができる。

【0011】 本発明に使用されるアルギン酸ナトリウムは市販されているものでもよい。

30 【0012】 本発明に使用されるL-カルノシン亜鉛塩、及びL-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムの混合物は含嗽用製剤とすることが好ましく、例えば懸濁剤、シロップ剤、乳剤を使用し、また錠剤、散剤、顆粒剤を粉碎してから懸濁して使用してもよい。さらに、

40 【0013】 これらの製剤は、適当な添加剤、例えば注射用蒸留水、精製水、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、乳糖、ソルビット、マンニット、白糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ラクチトール、セルロース誘導体、アラビアゴム、トラガントゴム、ゼラチン、ポリソルベート80、タルク、ステアリン酸マグネシウム、水、エタノール、白色ワセリン、グリセリン、脂肪、脂肪油、グリコール類、ステアリルアルコールなどの高級

50 アルコール類、プラスチックベース、パラフィン、ミツロ

ウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、サッカリン、バインシロップ等を適宜選択、組合わせて使用することができる。

【0014】本発明の口内炎治療・予防剤は含嗽用製剤、口腔内軟膏剤として使用することがより効果的であり、それらを口内炎発症部位に従って適宜選択して使用することが好ましい。含嗽用製剤としては、例えば懸濁剤、シロップ剤、乳剤が好ましく使用されるが、Ｌーカルノシン亜鉛塩が水に難溶性のため懸濁剤として使用するのがより好ましい。また、散剤、顆粒剤を粉砕して注

射用蒸留水又は精製水、必要に応じてカルボキシメチルセルロースカルシウムもしくはカルボキシメチルナトリウムを用いて懸濁して含嗽用製剤としてもよい。

【0015】Ｌーカルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムを併用する場合は、両者を混合して製剤化するか、または両者を単独で製剤化して同時に併用投与するかわづれの投与方法でもよく、それらの効果に差はない。

【0016】また、Ｌーカルノシン亜鉛塩は不定形又は結晶性の２つのタイプが存在するが、口内炎の治療・予防効果に差はない。

【0017】Ｌーカルノシン亜鉛塩の投与量は年齢、体重、病態症状、治療効果、投与方法、投与時期、投与回数、投与期間により異なるが、Ｌーカルノシン亜鉛塩のみを投与する場合には１回１～１５０ｍｇを１日１～１０回、好ましくは５～３０ｍｇを１日２～６回投与する。

【0018】Ｌーカルノシン亜鉛塩及びアルギン酸ナトリウムを併用する場合は、上記のＬーカルノシン亜鉛塩の投与量にさらにアルギン酸ナトリウムを１回投与当たり２５～５００ｍｇ、好ましくは５０～３００ｍｇを投与する。

【0019】口腔内軟膏剤は口角、口唇に発症した口内炎に使用することが好ましく、より効果的である。

【0020】本発明の口内炎治療・予防剤は、いづれの発症原因の口内炎にも有効であり、癌化学療法及び放射線治療が原因の口内炎に良く用いられる。癌化学療法剤に使用される抗癌剤としては、５－ＦＵ、シスプラチン、メトトレキサート、シクロホスファミド、シタラビン、ビンクリスチン、アドリアマイシン、マイトマイシンＣ等の一般的なものが挙げられる。

【0021】

【発明の実施の形態】本発明の口内炎治療・予防剤のうち含嗽用製剤は、Ｌーカルノシン亜鉛塩、又はＬーカルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムを懸濁剤、シロップ剤、乳剤に調製して使用できるが、予め錠剤、散剤、顆粒剤に調製し、乳鉢、粉砕機などで粉砕してから注射用蒸留水又は精製水に加え、必要に応じてカルボキシメチルセルロースカルシウム又はカルボキシメチルナトリウムなどの賦形剤を添加し用時懸濁調製して使用してもよい。また、アルギン酸ナトリウムを水溶液にしてお

き、これにＬーカルノシン亜鉛塩を添加し、混和することにより懸濁液として使用してもよい。

【0022】臨床の場合においては、市販のボラブレジンク製剤（商品名「プロマック顆粒１５％」）を上記の散剤、顆粒剤と同様に用時懸濁調製してもよく、さらに注射用蒸留水または精製水の代わりに市販のアルギン酸ナトリウム液製剤を用いて用時懸濁調製すればＬーカルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムの併用投与に使用することができる。

10 【0023】本発明の口内炎治療・予防剤のうち口腔内軟膏剤は、プラスチベース、白色ワセリン、パラフィン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ミツロウ、ステアリルアルコール等を適宜選択、組み合わせ、加温融解、混和することにより調製することができる。

【0024】含嗽用製剤は、口に含ませ、含嗽し、そのあと飲み込んでも、吐き出してもいづれでもよい。口角、口唇に発生した口内炎を治療する場合には口腔内軟膏剤を使用するほか、含嗽用製剤を綿棒、脱脂綿、フィルム膜に含ませて塗布することが好ましい。

20 【0025】次に、臨床例、製剤例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。臨床例、製剤例に使用した結晶性Ｌーカルノシン亜鉛塩の製造法及び５％アルギン酸ナトリウム液の調製法を参考例に示した。

【0026】＜参考例＞

結晶性Ｌーカルノシン亜鉛塩の製造法

メタノール１００ｍｌに３．５１ｇの水酸化ナトリウムを溶解し、Ｌーカルノシン９．９６ｇを加えて均一な溶液とした。これに、酢酸亜鉛二水和物９．６７ｇをメタノール１４５ｍｌに溶解した溶液を、攪拌下３０分を要して滴下したところ次第に白色沈澱が生じた。滴下終了後、２時間攪拌し一夜放置後、ろ過し１４０ｍｌの水で洗淨し８０℃にて５時間風乾して、結晶性Ｌーカルノシン亜鉛塩を白色粉末状結晶として１２．４ｇ得た。

30 【0027】５％アルギン酸ナトリウム液の調製法
アルギン酸ナトリウム（和光純薬工業（株）製）５ｇを精製水１００ｍｌに加え、アルギン酸ナトリウムが溶解するまで攪拌して５％アルギン酸ナトリウム液を調製した。

40 【0028】＜臨床例＞臨床例中に記した度数は症状経過を示すものであり、日本癌学会副作用基準に基づき判定した。度数、症状は下記の通りであり、度数が高いほど症状が重篤であることを示す。

０度：無

１度：疼痛・紅斑

２度：びらん・潰瘍

３度：潰瘍・流動食のみ摂取

４度：潰瘍・出血を伴う

【0029】臨床例１

50 化学療法を受けている乳癌患者：女性、５５才

口腔内にびらん及び潰瘍（度数2）が発生した当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg、注射用蒸留水100ml、カルシウムメチルセルロースナトリウム1gを加えミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5～6回繰り返した。8日間連日投与したところ口腔内粘膜に発生していたびらん・潰瘍が完全に治癒した（度数0）。

【0030】臨床例2

化学療法を受けている食道癌患者：女性、57才

口腔内及び口角に潰瘍が発生し流動食のみ摂取している（度数3）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩450mg、注射用蒸留水100ml、カルシウムメチルセルロースナトリウム1g及びバインシロップ少量を加えミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと吐き出した。これを1日2～4回6日間連日投与し、その後2日間抗癌剤を増量したところ上記症状がさらに悪化したので3日間上記と同様の投与を行い、さらに2日間綿棒で口角に塗布したところ口腔内粘膜及び口角に発生していた潰瘍が完全に治癒し固形食が摂取できるようになった（度数0）。

【0031】臨床例3

化学療法を受けている急性骨髄性白血病患者：女性、54才

口腔内に潰瘍が発生し流動食のみ摂取している（度数3）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩300mg、精製水100ml、カルシウムメチルセルロースナトリウム1gを加えミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日2回繰り返した。10日間連日投与したところ口腔内粘膜に発生していた潰瘍が完全に治癒し固形食が摂取できるようになった（度数0）。

【0032】臨床例4

化学療法を受けている急性骨髄性白血病患者：男性、24才

口内炎が両奥歯茎サイド側と舌の側面に発生したため話をすることも困難であった（度数1）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5～6回繰り返した。治療を開始した翌日には痛みもなく楽に話ができるようになり、11日間連日投与後には口内炎が完全に治癒した（度数0）。

【0033】臨床例5

化学療法を受けている胃癌術後患者：男性、65才

口角及び口唇にびらん及び潰瘍が発生している（度数2）当該患者に、アロプリノール100mgを乳鉢で粉碎し5%アルギン酸ナトリウム液100mlを加えた後ミキサーで攪拌して調製した懸濁液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日3回、9日間繰り返した

カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日3回、7日間繰り返したところ口角及び口唇に発生しているびらん及び潰瘍が完全に治癒するとともに痛みが消失した（度数0）。

【0034】臨床例6

化学療法を受けている乳癌患者：女性、46才

口腔内に水泡が発生している（度数2）当該患者に、アロプリノール100mg及び5%アルギン酸ナトリウム液100mlを混和した液5mlを1日5回含嗽させたあと飲み込ませた。これを8日間行ったが症状が改善しなかった。そこで、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5回、5日間繰り返したところ口腔内の水泡が完全に消失した（度数0）。

【0035】臨床例7

化学療法を受けている食道癌患者：男性、65才

口腔内に出血を伴う潰瘍が発生している（度数4）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg及びアルギン酸ナトリウム5gを精製水100mlに加え、ミキサーで懸濁して懸濁液とし、その液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5回、11日間繰り返したところ出血が止まり潰瘍が完全に治癒した（度数0）。

【0036】臨床例8

放射線治療及び化学療法を受けている直腸癌患者：男性、81才

口角出血を起こしている（度数2）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液を適量綿棒に含ませて患部に塗布した。これを1日5～6回、3日間繰り返したところ口角出血が完全に止まった（度数0）。

【0037】臨床例9

化学療法を受けている急性白血病患者：女性、25才

口角及び口唇にびらん及び潰瘍が発生している（度数2）当該患者に、プロマック顆粒15%（ゼリア新薬工業（株）製）1g（ポラブレジンを150mg含有）を乳鉢で粉碎し、これをアルロイドG液（5%アルギン酸ナトリウム液、共成製薬（株）-（株）カイゲン製）100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと吐き出した。これを1日3回、37日間繰り返したところ口角及び口唇に発生しているびらん及び潰瘍が完全に治癒した（度数0）

【0038】臨床例10

化学療法を受けている乳癌患者：女性、61才

口角及び口唇にびらん及び潰瘍が発生している（度数2）当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg

gを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと吐き出した。これを1日3回、10日間繰り返したところ口角及び口唇に発生しているびらん及び潰瘍がほとんど消失した(度数1)。

【0039】臨床例11

放射線治療を受けている直腸癌患者：男性

口角及び口腔内に潰瘍及び出血を伴っている(度数4)

当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと吐き出した。これを1日3回、17日間繰り返したところ口角及び口腔内の潰瘍及び出血が完全に治癒した(度数0)。

【0040】臨床例12

化学療法を受けている食道癌患者：男性、64才

口角及び口唇に潰瘍が発生し流動食のみ摂取している

(度数3) 当該患者に、結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgをプラスチベース100gを加え混和した軟膏を綿棒に適量含ませて患部に塗布した。これを1日3～5回、9日間繰り返したところ口腔内の潰瘍が完全に治癒し固形食を摂取できるようになった(度数0)。

【0041】対照例(アルギン酸ナトリウム単独投与)

化学療法を受けている食道癌患者：女性、61才

口腔内にびらん及び潰瘍が発生している(度数2) 当該患者に、5%アルギン酸ナトリウム10mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日3～6回、7日間繰り返したがびらん、潰瘍は完全に改善されなかった(度数2)。

【0042】予防効果

臨床例

食道癌の患者(男性、45才)に結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを5%アルギン酸ナトリウム液100mlに加え、ミキサーで懸濁した液5mlを含嗽させたあと飲み込ませた。これを1日5回行った後、癌化学療法を開始した。癌化学療法中(5日間)及び療法終了翌日まで1日3～4回前記と同様の結晶性L-カルノシン

亜鉛塩-アルギン酸ナトリウム混液による含嗽を続した。その結果、当該患者に口内炎は全く発生しなかった。

【0043】急性毒性

(1) 結晶性L-カルノシン亜鉛塩のラットの経口投与によるLD50値は8441mg/kgであった。

(2) アルギン酸ナトリウムのラットの経口投与によるLD50値は5000mg/kg以上であった。

【0044】製剤例1

10 結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mgを注射用蒸留水100mlに加え、さらにカルボキシメチルセルロースナトリウム1gを加えミキサーで懸濁して懸濁剤とした。

【0045】製剤例2

結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg及びアルギン酸ナトリウム5gを精製水100mlに加え、さらにカルボキシメチルセルロースナトリウム1gを加えてミキサーで懸濁して懸濁剤とした。

【0046】製剤例3

20 結晶性L-カルノシン亜鉛塩150mg及びアルギン酸ナトリウム5gを注射用蒸留水100mlに加え、さらにカルシウムメチルセルロースナトリウム1gを加えてミキサーで懸濁して懸濁液を得た。これを白色ワセリン100gと混和して口腔内軟膏剤とした。

【0047】製剤例4

結晶性L-カルノシン亜鉛塩300mgをプラスチベース3gに加え常温にて混和して口腔内軟膏剤とした。

【0048】

30 【発明の効果】以上の結果より、結晶性L-カルノシン亜鉛塩、及び結晶性L-カルノシン亜鉛塩とアルギン酸ナトリウムとの併用が口内炎の治療・予防効果を示し、特に化学療法及び放射線治療に起因する重篤な口内炎に対して顕著な治療・予防効果を示した。また、毒性が低いことから極めて安全性の高い口内炎の治療・予防剤として有用である。